

## 免疫調整薬・免疫抑制薬

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院院長

高崎 芳成

（聞き手 大西 真）

**大西** 高崎先生、「免疫調整薬と免疫抑制薬」についてうかがいたいと思います。

まず、リウマチの治療薬、抗リウマチ薬ですか、これには、どういった種類のものがあるのでしょうか。

**高崎** 抗リウマチ薬というのは、英語ではDisease modifying anti rheumatic drug、DMARDといいますが、これを大きく分けると、今日ではいわゆる生物学的製剤も抗リウマチ薬の一つに分類されています。これはbiological DMARDといえます。それに対して、化学合成でつくられるDMARDをsynthetic DMARDといいますが、今回のテーマになっている免疫調整薬、あるいは免疫抑制薬はこの分類に属する薬剤になります。

**大西** 例えば、免疫調整薬というのは実際にはどのような薬なのでしょうか。

**高崎** 抗リウマチ薬とは、炎症自体を抑制する作用はないのですが、関節リウマチの免疫異常を是正して病気の

進展を阻止する薬です。免疫調整薬というのは、実はその機序は明らかになっていませんが、低下している免疫を不活化したり、あるいは増強しすぎている免疫能を低下させたりというかたちで働く薬だと考えられています。一方、免疫抑制薬は、ご存じのように、基本的に免疫機能を抑制するためにつくられた薬です。

免疫調整薬にはいろいろな薬がありますが、古くから使われているのは金剤です。金注射。それからDペニシラミンとか、わが国独自の薬としてブシラミンやアクタリットという薬もありましたし、欧米でも広く使われている薬としてはサラゾスルファピリジンがあります。

**大西** 有名な薬ですね。

**高崎** さらに最近ではイグラチモドという薬剤も臨床の場で使われています。これらが免疫調整薬といわれる薬です。

**大西** 免疫抑制薬の代表的なのはどのようなものですか。

**高崎** ご存じのようにメトトレキサートです。これに匹敵する効果のある薬として、欧米ではレフルノミドがよく使われます。わが国独自の薬としては、ミゾリピンやタクロリムスがリウマチの治療に対する薬剤として認可されています。あと、アザチオプリンとかシクロホスファミドも以前はよく使われていましたが、現在は血管炎を伴うような関節リウマチ以外にはほとんど使われなくなりました。

**大西** 最近、生物学的製剤が盛んに出てきたと思うのですが、そのあたりを教えていただけますか。

**高崎** 生物学的製剤は確かに非常に有効ですが、今日のガイドラインでは、関節リウマチとして患者さんが診断されたら、まずメトトレキサートを使って治療を開始する。そして、その効果がなければ、次の手段として生物学的製剤を用いることを考えるということになっています。

**大西** 多くはモノクローナル抗体になるのですか。

**高崎** 生物学的製剤は抗体製剤と、あとはレセプター製剤です。

**大西** 代表的なものには何がありますか。

**高崎** レセプター製剤としてはTNFレセプター自体のエタネルセプトというものがあります。抗体製剤は5種類以上、いろいろなものがあります。それには、IL-6の働きを抑えるものや、

TNF $\alpha$ を抑えるものがあります。それからT細胞の増殖を抑える細胞障害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4）であるアバタセプトという薬剤もあります。

**大西** 先ほど出ましたメトトレキサートですが、リウマチの第一選択というのと、この薬になるのでしょうか。

**高崎** そうですね。これは世界的に共通の認識だと思いますが、メトトレキサートは関節リウマチの治療におけるアンカードラッグと呼ばれています。中核をなす治療薬です。それにはしかるべき理由があります。今お話しした一連の抗リウマチ薬、特に昔からある化学合成の薬剤は非常に効果の発現が遅く、金剤とかDペニシラミンなどは6カ月ぐらいかかったのです。ところが、メトトレキサートは生物学的製剤に次いで即効的で、だいたい2カ月以内に治療効果が判定できる。わりあい即効性だということがあります。

もう一つはエスケープ現象とあって、使い始めは患者さんに対して非常に効果が高いものの、早い場合は半年ぐらいでその効果が失われてしまうことがあるのです。ところが、メトトレキサートはそのエスケープ現象が非常に起こりにくい。臨床家にとって非常に使いやすい薬なのです。

それともう一つ、今日の関節リウマチの治療においては骨破壊をいかに抑制するかが重要なポイントなのです。あまたある抗リウマチ薬、生物学的製

剤を除きますが、化学合成される薬剤の中では、メトトレキサートの骨破壊抑制作用に対するエビデンスは際立って高いのです。

この薬がなぜアンカードラッグとして使われるかは、今の一連の理由によるところです。

**大西** やはり早期に効いてくるのが重要なのですか。早めに治療をするといいですか。

**高崎** 関節リウマチの骨破壊というのは、昔は病気が進展するに従って徐々に進行すると思われていたのですが、現在の理解では発症から1～2年の間に非常に急速に進むことがわかってきました。早期診断、早期治療が一番大事なのです。

**大西** ひとつは日本では必ずしも第一ではなかったような気がしているのですが、最近ではこれが第一と定着したと考えてよいでしょうか。

**高崎** 以前は比較的早期や、あるいは軽症のリウマチに対しては、サラゾスルファピリジンのような薬の治療で入ってもいいといわれていたのです。しかし今日、骨破壊を抑制することを考えると、患者さんに適応ができない、つまり禁忌の状況がないかぎりではメトトレキサートからいくのがいいだろうということになっています。

**大西** 先ほどエスケープ現象の話が出ましたが、こういった薬も、よく効く方と、あまり反応しない方がいるの

でしょうか。

**高崎** そのとおりです。それは生物学的製剤にも共通しているのですが、一連の抗リウマチ薬はレスポンダーとノンレスポンダーがあって、ある人に効いても、別の人には効かないのです。今日の診断技術の中では、このレスポンダーとノンレスポンダーを見分けることができないのです。したがって、使ってみなければわからない。そこで、今の関節リウマチの治療では、高血圧や糖尿病のように、治療目標を定めて、この場合は一応臨床的寛解をある一定の基準で定めますが、それを達成しているかどうかを3カ月ごとにチェックし、もし達成できなければ、例えばMTXでできなければ次の治療に移る、あるいは新しい薬を足すというように、一般的にはTreat to target、目標を定めた治療が行われています。

**大西** なぜレスポンダーとノンレスポンダーに分かれているのか、その原因はまだよくわかっていないのでしょうか。

**高崎** 今言ったように診断できないのですから、わかってはいないのです。少なくとも今わかっている一つの要因は、ご存じのように、関節リウマチではリウマトイドファクターや抗CCP抗体のような自己抗体が出ます。そういう自己抗体が出るリウマチの人と、自己抗体が欠如している人が20%ぐらいいます。こういう人では、いろいろな

薬でその反応性が生物学的製剤も含めて違うことがいわれています。それだけではなく、実はよく解析していけば、関節リウマチという疾患も非常に heterogeneous なものだろうと考えられています。その heterogeneity を、その違いを今の医学のレベルでは判読することができない、判別することができないところに問題があるのです。

**大西** 抗体があまり出ない人のほうが効きにくいのですか。

**高崎** 例えば、生物学的製剤の中でも、ある生物学的製剤は抗体が陽性な人の中で、より効果が高いということがいわれています。

**大西** これらの薬は副作用もかなり強いものも多いかと思うのですが、副作用のことに教えていただけますか。

**高崎** 抗リウマチ薬は非常に有用な薬剤なのですが、その使用上における一つの問題点は、非常に多彩な副作用をどの薬も有していることにあります。どの薬においても比率としては50%近い副作用が発現します。ただし、その副作用の程度は、いわゆる胃部不快感とか、軽度の胃腸症状も含んでいるので、重篤なものがすべてではないのですが、中には非常に重篤な副作用もあって、使用には十分注意が必要です。

一つの例を挙げれば、例えば今アンカードラッグといわれるメトトレキサートでは、軽度の副作用としては胃腸

障害とか口内炎があります。しかし重篤な副作用として、肝障害があります。これは用量依存的に出現し、最初は大丈夫なのですが、増量したり、長期にわたって使っていくと肝障害が出現します。しかし、それよりもっと重要なのは、用量非依存的に間質性肺炎が出ることです。これは治療が遅れると非常に重症化して、患者さんの生命予後にも影響を及ぼす、とてもたいへんな問題になります。

**大西** 免疫調整薬とか抑制薬に関しては何か特徴的な副作用はありますか。

**高崎** 例えば、昔からよく使われたブシラミンという薬剤では、膜性腎症が起こって蛋白尿が出るような特徴があります。それから、サラズルファピリジンは非常に激しい皮疹が出たりします。発熱などもよく起こります。あと気をつけなければいけないのは骨髄障害のような副作用です。

**大西** 最近の生物学的製剤ではどういった点に気をつけたらいいでしょうか。

**高崎** 一番考えなければいけないのは感染症です。当時、結核が問題になりましたが、いろいろ対策を取るので問題にならないことが多いのです。日和見感染といわれるような感染症が最も注意しなければいけない点になります。

**大西** どうもありがとうございました。